

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭59-227879

⑫ Int. Cl.³

C 07 D 311/86
A 61 K 31/645

識別記号

厅内整理番号
7169-4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)12月21日

A B F

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 8 頁)

⑭ ジベンゾ [b, e] オキセビン誘導体および
それを含有してなる抗アレルギー剤

- 1

⑮ 特 願 昭58-103743

⑯ 発明者 橋本惟

⑰ 出 願 昭58(1983)6月10日

沼津市大岡字陣場3592-11

⑱ 発明者 滝澤博

⑲ 発明者 大森健守

三島市幸原2-18-35

三島市芙蓉台2-14-3

⑳ 発明者 生地圭昌

⑳ 発明者 周藤勝一

静岡県駿東郡長泉町下長瀬69-

静岡県駿東郡長泉町納米里410

5

- 1

㉑ 発明者 森田収

㉒ 出願人 協和醸酵工業株式会社

静岡県駿東郡長泉町納米里410

東京都千代田区大手町1丁目6

番1号

5

静岡県駿東郡長泉町納米里410

明細書

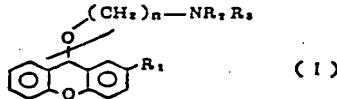
1. 発明の名称

ジベンゾ [b, e] オキセビン誘導体および
それを含有してなる抗アレルギー剤。

(式中 R₁ はアルキル基またはハロゲン原子
を表わし、R₂ および R₃ は同一もしくは異な
ってよくアルキル基を表わし、n は 2 または
3 を表わす。) で表わされるジベンゾ [b,
e] オキセビン誘導体またはその置換加成を
含有してなる抗アレルギー剤。

2. 専許請求の範囲

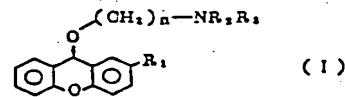
(1) 一般式 (I)



3. 発明の詳細な説明

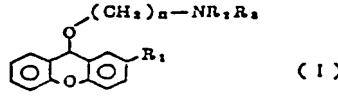
本発明はジベンゾ [b, e] オキセビン誘導体
およびそれを含有してなる抗アレルギー剤に関するものである。

さらに詳しくは、本発明は一般式 (I)



(式中 R₁ はアルキル基またはハロゲン原子
を表わし、R₂ および R₃ は同一もしくは異な
ってよくアルキル基を表わし、n は 2 または
3 を表わす。) で表わされるジベンゾ [b,
e] オキセビン誘導体またはその置換加成を
含有してなる抗アレルギー剤。

(2) 一般式 (I)



(式中 R₁ は異なるアルキル基またはハロゲン原
子を表わし、R₂ および R₃ は同一もしくは異な
ってよくアルキル基を表わし、n は 2 または 3
を表わす。) で表わされるジベンゾ [b, e] オ
キセビン誘導体またはその置換加成およびこれ
らを含有してなる抗アレルギー剤に関するものである。

類似のジベンゾオキセビン化合物として、

1,1-(N,N-ジメチルアミノニアル)オキシ-6,11-ジヒドロベンゾ[b,e]オキセビンが向神經性、向精神性および抗レセルビン作用を有することは知られている(C.A. 68, 296677, C.A. 70, 68, 199x)。

しかし、該文献には該化合物が抗アレルギー作用を有することについての記載はない。

常に有用な抗アレルギー剤が求められている。

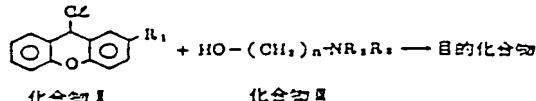
かかる作用を有する化合物を検索した結果、本発明のジベンゾ[b,e]オキセビン誘導体またはその取付加塩が抗アレルギー作用を有することが見い出された。

以下に本発明を詳細に説明する。

一般式(I)のR₁, R₂およびR₃の定義中、アルキル基としては、炭素数1-5のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ベントキルなどが挙げられ、ヘロゲン原子としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子が挙げられる。

一般式(I)で表わされる目的化合物は次の方

法によって得できる。



化合物II

化合物I

(式中R₁, R₂, R₃およびnは前記と同意義を有する。)

化合物IIと等モルから3倍モルの化合物Iをクロロホルム、塩化メチレン、トルエン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中、0℃からその溶媒の沸点までの間の任意の温度下に、必要ならば副生する塩化水素を捕捉するためにトリニテルアミン、臭酸ナトリウムなどの塩基を適宜加えて1時間から5時間攪拌する。反応終了後、反応に使用した溶媒の性質に応じて、そのまま水洗いをするか、一旦溶媒を留去後エーテルなどの水と混和しにくい溶媒にかえて水洗いをするか、または大量の水で希釈してからエーテルで抽出するか、などの方法により得られた目的化合物を含

む溶媒から溶媒を減圧下に蒸し、残渣として目的化合物の粗品塩を得る。一般に、この粗品塩は結晶性がよくないので、必要ならばカラムクロマトグラフィーなどによる精製の後、適宜な酸(塩酸、硫酸などの無機酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クニン酸、シュウ酸などの有機酸)を加えて取付加塩とし結晶化する。さらに必要であればこの取付加塩を再結晶操作によってさらに高純度の精製品とすることもできる。

取付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クニン酸塩、シュウ酸塩などの有機酸塩が挙げられる。

なお目的化合物を製造する際の原料である上記化合物IIは、特開昭56-150082および同56-150083号公報に記載されている既知化合物であり、また化合物IIIは市販されており容易に入手できるものである。

次に、本発明化合物の具体例を第1表に示す。

第1表

化合物番号	名称
1	2-メチル-1,1-(N,N-ジメチルアミノブロビル)オキシ-6,11-ジヒドロジエンzo[b,e]オキセビン
2	2-メチル-1,1-(N,N-ジメチルアミノニアル)オキシ-6,11-ジヒドロジエンzo[b,e]オキセビン
3	2-メチル-1,1-(N,N-ジエチルアミノニアル)オキシ-6,11-ジヒドロジエンzo[b,e]オキセビン
4	2-エチル-1,1-(N,N-ジメチルアミノニアル)オキシ-6,11-ジヒドロジエンzo[b,e]オキセビン
5	2-エチル-1,1-(N,N-ジエチルアミノニアル)オキシ-6,11-ジヒドロジエンzo[b,e]オキセビン
6	2-クロロ-1,1-(N,N-ジメチルアミノニアル)オキシ-6,11-ジヒドロジエンzo[b,e]オキセビン
7	2-クロロ-1,1-(N,N-ジエチルアミノニアル)オキシ-6,11-ジヒドロジエンzo[b,e]オキセビン
8	2-フルオロ-1,1-(N,N-ジメチルアミノニアル)オキシ-6,11-ジヒドロジエンzo[b,e]オキセビン
9	2-フルオロ-1,1-(N,N-ジエチルアミノニアル)オキシ-6,11-ジヒドロジエンzo[b,e]オキセビン

化合物番号1, 2, ----, 9は後記の実施例

1, 2, ----, 9の目的化合物に対応する。

次に本発明にかかる目的化合物の代表例の急性毒性と抗アレルギー作用試験を示す。

急性毒性試験

体重 $20 \pm 1\text{ g}$ の dd 系雄マウスを 1 頭 5 匹用い、本発明にかかる化合物を経口(po : 300 mg/kg)または腹腔内(ip : 100 mg/kg)で投与した。投与 7 日後までの死亡状況を観察し、死亡例がわった場合は死亡例がなくなるまで投与量を順次 \downarrow 。では 200, 100, 50 mg/kg また 1 μ では 50, 25 mg/kg と下げていき、死亡例のある最小投与量を MLD (最小死亡量) 値とした。その結果を第 2 表に示す。

第 2 表

化合物番号	MLD (mg/kg)	
	po	ip
1	> 300	> 100
2	> 300	> 100
3	300	100
4	> 300	> 100
5	> 300	> 100
6	200	100
7	100	100
8	100	100
9	200	50

ったのち、17時間後に本発明にかかる目的化合物またはその希薄(生理食塩水または 0.1M O 液)を経口投与し、60分後に抗原混合液(0.2% 雄性アルブミンを含む 1% ニパンスブルー生理食塩水)を 0.5 ml / 100 g 静注して PCA 反応を誘発させ、さらに 30 分後に皮膚に皮膚を切り取り青色部の直径を測定した。判定はその青色部を点数で表現し、さらに希薄(生理食塩水または 0.1M O)投与群に対する比を求めて、次式より抑制率 50% 以上の場合を抗アレルギー作用ありとした。また各用薬での抗アレルギー作用の有無から最小有効量(MED)を求め、抗アレルギー作用の強さを比較した。結果を第 3 表に示す。

点数	青色部(mm)
5	1.0 mm 以上
4	8.0 ~ 9.9 mm
3	6.0 ~ 7.9
2	4.0 ~ 5.9
1	2.0 ~ 3.9
0	0 ~ 1.9

実験方法

抗アレルギー作用はラットの PCA 反応 (Passive Cutaneous Anaphylaxis Response) によって検討した。抗血清の採取には体重 200 ~ 250 g の Wistar 系雄性ラットを、PCA 反応には 100 ~ 120 g の Wistar 系雌性ラットを用いた。

A) 抗血清の作成

抗原として卵白アルブミン 1% を百日咳ジフテリア混合ワクチン 0.5 ml に溶解し、Incomplete Adjuvant 0.5 ml と混合したニマルジョンを用いた。ラットに混合ニマルジョンを足型反下投与後、12日目に断頭採血して抗血清を作成した。抗アレルギー作用の検定時には青色部の直径が 8 ~ 10 mm 程度の大きさになる様な濃度に抗血清を調整して使用した。

B) PCA 反応(抗アレルギー作用の検定)

ラット 1 頭 6 匹を用いた。背部を除毛し 0.05 ml の抗血清を皮内投与して感作を行な

$$\text{抑制率} (\%) = \frac{\text{溶媒投与群 - テスト化合物投与群}}{\text{溶媒投与群}} \times 100$$

第 3 表

化合物 番号	投与量 mg/kg po (抑制率%)						MED mg/kg po
	100	50	25	10	5	2.5	
1	56	55	39	-	-	-	50
2	100	100	83	52	39	-	10
3	95	72	55	18	5	-	25
4	100	79	79	16	24	14	25
5	83	71	39	40	40	-	50
6	100	98	62	47	-	-	25
7	95	51	17	-	-	-	50
8	79	22	-	-	-	-	100
9	60	11	-	-	-	-	100

第 3 表から明らかに如く、一枚式(1)で表わされる化合物は抗アレルギー作用を有し、抗アレルギー剤としてぜん息などの治療に有用である。

一枚式(1)で與わされる化合物はその物理作用にかんがみて、投与目的に対する各種の製造形態で使用可能である。本発明の製造成物は活性成分としての選択または但付加量の形態にある有効な其の特定化合物を、系統的に受容しうる組体と均一に混合して製造できる。この組体は投与に対して宜ましい製剤の形態に応じて、広い範囲の形態をとることができる。これらの製造成物は経口的または注射による投与に対して選する単位服用形態にあることが宜ましい。経口服用形態にある組成物の調製においては、何らかの有用な系統的に受容しうる組体が使用できる。例えば悪潤剤およびシロップ剤の如き経口液体調製物は、水、シュークロース、ソルビトール、フラクトースなどの糖類、ポリニナレンクリニール、プロビレンクリニールなどのグリコール類、マーガリ油、オリーブ油、大豆油などの油類、アルキルパラヒドロキシベンゾイントなどの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを使用して

製造できる。着剤、丸剤、カプセルおよび錠剤は、ラクトース、グルコース、シュークロース、マニトールなどの賦形剤、でん粉、アルゼン酸ソーダなどの崩壊剤、マグネシウムステアレート、タルクなどの滑潤剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸ニスチルなどの表面活性剤、クリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。錠剤およびカプセルは投与が容易であるという理由で最も有用な単位経口投与剤である。錠剤やカプセルを製造する際には固体の製造組体が用いられる。また注射用の溶液は、塩酸グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物から成る組体を用いて調製することができる。一枚式(1)で與わされる化合物の有効用量は1~2.0mg/kg/dayであり、その投与回数は1日3~4回が好ましい。

以下に実施例を示す。

実施例1

N,N-ジメチルアミノプロパン-1,3

と2-メチル-1,1-クロロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-4,0,4,9をトルエン4.0ml中で室温下に5時間攪拌する。反応液に水3.0mlを加えながら攪拌しながら2N塩酸を加えて水層のpHを1.7にする。トルエン層を分液除去し水層をさらにニーテル2.0mlで2回洗浄する。水層に2N苛性ソーダ水を加えてpHを1.0.7にして、エーテル3.0mlで2回抽出する。ニーテル抽出液を脱水後減圧でニーテルを留去し、残渣を酢酸ニテル-ノルマルヘキサン-トリニテルアミン(4:6:1v/v)を溶出浴媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、その三分画を減圧濃縮して2-メチル-11-(N,N-ジメチルアミノプロピル)オキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピンの油状遊離塩基3.64g(収率70.8%)を得る。

IRスペクトル(NaOClセルcm⁻¹) 2930, 1500, 1460, 1260, 1225, 1015

NMRスペクトル(DCl,+ODCl, δ値ppm) 2.06

(s, 6H) 2.20(s, 3H) 2.2~2.9(m, 6H)
4.38(s, 1H) 4.67(d, 1H) 6.21(d, 1H)
6.5~7.4(m, 7H)

これをニーテル5.0mlに溶解し氷冷下に塩化水素ガスを充分に吹込み、濁液乾固後をニーテルでトリチュレーションして塩酸分母を得る。このものは明確な融点を示さなかった。

IRスペクトル(KBr:錠剤cm⁻¹) 2950, 2710, 1510, 1465, 1215, 1020

元素分析値(塩酸塩C₁₂H₁₈NO₂·HClとして)

理論値(%): C: 69.05 H: 7.53 N: 4.03

実測値(%): C: 68.81 H: 7.55 N: 4.24

実施例2

N,N-ジメチルアミノエタノール1.34gと2-メチル-1,1-クロロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-1,2,2,9を、塩化メチレン5.40ml中で室温下に3時間攪拌する。反応液から減圧下に塩化メチレンを留去し、残渣に水1.00mlを加えニーテル1.00ml、5.0mlについて3.0mlで3回抽出する。抽出ニ-

第 4 表

実験例	化 合 物 I	使用量 (g)	化 合 物 II	使用量 (g)	溶出浴液 (%)
3	2-エチル-11-クロロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[<i>b</i> , <i>c</i>]オキセビン	2.45	N, N-ジエチルアミノエタノール	3.5	トルエン:トリエチルアミン (100:3)
4	2-エチル-11-クロロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[<i>b</i> , <i>c</i>]オキセビン	2.59	N, N-ジメチルアミノエタノール	2.7	トルマヘルヘサン:トリエチルアミン (100:1)
5	2-エチル-11-クロロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[<i>b</i> , <i>c</i>]オキセビン	2.59	N, N-ジエチルアミノエタノール	3.6	トルマヘルヘサン:トリエチルアミン (100:3)
6	2-クロロ-11-クロロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[<i>b</i> , <i>c</i>]オキセビン	2.65	N, N-ジメチルアミノエタノール	2.7	トルエン:トリエチルアミン (100:3)

テル浴液を脱水塩水蒸留し、残渣をシクロヘキサン-トリエチルアミン(100:3v/v)を溶出浴液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、その主分画を減圧蒸留して2-メチル-11-(N,N-ジメチルアミノエチル)オキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[*b*,*c*]オキセビンの油状遊離塩基13.2g(収率88.9%)を得る。

IRスペクトル(NaClセル, cm⁻¹) 2940, 1500, 1260, 1230, 1015, 755

NMRスペクトル(CDC_l, δ値 ppm) 2.13(s, 6H) 2.22(s, 3H) 2.46(t, 2H) 3.50(d, 2H) 4.77(d, 1H) 5.06(s, 1H) 6.00(d, 1H) 6.5~7.5(m, 7H)

これをフタル酸51.4gと共にアセトン200mlに溶解し一晩冷置する。析出結晶を戻取フタル酸塩(1:1)16.64gを得る。融点151~151.5°C このものは充分に純品であり、テトラヒドロフランから再結晶したが融点に変化はなかった。

特許昭53-227879(5)

IRスペクトル(KBr試料, cm⁻¹) 1680, 1500,

1225, 1090, 985, 760

元素分析値(フル酸塩 C₁₉H₂₂NO₂・C₆H₆O₄として)

理論値(%): C: 66.81 H: 6.58 N: 3.39

実測値(%): C: 66.53 H: 6.88 N: 3.56

実験例3~9

実験例2において、第4表に示す原料およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーの溶出浴液を用いる以外は実験例2と同様にして第5表に示す目的物を得る。

実験例	化 合 物 I	使用量 (g)	化 合 物 II	使用量 (g)	溶出浴液 (%)
7	2-クロロ-11-クロロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[<i>b</i> , <i>c</i>]オキセビン	2.65	N, N-ジエチルアミノエタノール	3.6	トルエン:トリエチルアミン (100:3)
8	2-フルオロ-11-クロロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[<i>b</i> , <i>c</i>]オキセビン	2.49	N, N-ジメチルアミノエタノール	2.7	カラムクロマトグラフィー-精製を省略
9	2-フルオロ-11-クロロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[<i>b</i> , <i>c</i>]オキセビン	2.49	N, N-ジエチルアミノエタノール	3.5	トルマヘルヘサン:トリエチルアミン (100:3)

表 5 製

光 能 波 長 (μ)	吸 取 率 (%)	IR (N_2CL 气, cm^{-1})	NMR ($CDCl_3$, δ (ppm))	
			(ν)	(τ)
3	2.90	9.20	2970, 1505, 1260, 1230, 1065, 1015	0.93 (1, 6II) 222 (6, 3II) (m, 6II) 253 (d, 2II) 5.10 (s, 1II) 602 (d, 1II) 6.6~7.3 (m, 7II)
4	1.65	5.30	2960, 1500, 1260, 1230, 1060, 1010	1.17 (1, 3II) 214 (1, 6II) 2.3~2.8 (m, 4II) 150 (d, 2II) 4.78 (4, 1II) 5.08 (s, 1II) 6.02 (d, 1II) 6.7~7.3 (m, 7II)
5	3.19	9.41	2970, 1500, 1260, 1230, 1060, 1015	0.9~1.3 (5I, 9II) 2.3~2.7 (m, 8II) 3.2~ 3.7 (m, 2II) 4.80 (d, 1II) 5.10 (s, 1II) 6.02 (d, 1II) 6.7~7.3 (m, 7II)
6	1.93	6.07	2940, 2770, 1485, 1255, 1230, 1010	2.17 (s, 6II) 2.48 (4, 2II) 3.3~3.7 (m, 2II) 4.65 (d, 1II) 5.10 (s, 1II) 5.99 (d, 1II) 6.7~7.3 (m, 7II)
7	3.35	9.68	2970, 1485, 1255, 1230, 1065, 1010	0.95 (1, 6II) 2.3~2.8 (m, 6II) 3.3~3.7 (d, 2II) 4.87 (d, 1II) 5.13 (s, 1II) 6.00 (d, 1II) 6.7~7.3 (m, 7II)
8	1.53	5.08	2940, 1495, 1260, 1225, 1190, 1010	2.19 (s, 6II) 2.51 (1, 2II) 3.55 (d, 2II) 4.50 (d, 1II) 5.18 (s, 1II) 5.90 (d, 1II) 6.7~7.3 (m, 7II)
9	2.04	6.20	2960, 1495, 1260, 1225, 1070, 1015	0.95 (s, 6II) 2.3~2.8 (m, 6II) 3.4~3.7 (m, 2II) 4.92 (d, 1II) 5.22 (s, 1II) 5.90 (d, 1II) 6.7~7.3 (m, 7II)

実験例 1.0 試剤

方法により次の組成からなる試剤を作成した。

2-メチル-1,1-(N,N-ジメチルアミノニチル)オキシ-6,11-ジヒドロベンゾ[b,e]オキセビン・フマル酸塩(化合物番号2のフマル酸塩)
30g
乳化
60g
馬溶合てんぶん
30g
ポリビニルアルコール
2g
ステアリン酸マグネシウム
1g
タル色素
微量

実験例 1.1 試剤

方法により次の組成からなる試剤を作成した。

2-メチル-1,1-(N,N-ジメチルアミノニチル)オキシ-6,11-ジヒドロベンゾ[b,e]オキセビン・フマル酸塩(化合物番号3のフマル酸塩)
30g
乳化
270g

表 5 製

光 能 波 長 (μ)	IR (KBr 粒剤, cm^{-1})	元素分析値 (%)	
		上段: 固體 下段: 液體	C: H: N: O: C ₂ H ₅ O: CL
3 1.08	2930, 1680, 1505, 1260, 1230, 985	C: 6.601 H: 7.08 N: 3.17	C: 6.77.3 H: 7.19 N: 2.97
4 1.37	2960, 1680, 1500, 1260, 1230, 985	C ₁₄ H ₁₁ NO ₃ · C ₂ H ₅ O: CL	C: 6.74.3 H: 6.84 N: 3.28
5 1.04	2960, 1680, 1500, 1260, 1230, 985	C ₁₄ H ₁₁ NO ₃ · C ₂ H ₅ O: CL	C: 6.71.5 H: 6.80 N: 2.99
6 -1.38	2950, 1690, 1480, 1255, 1230, 985	C ₁₄ H ₁₁ NO ₃ · C ₂ H ₅ O: CL	C: 6.85.5 H: 7.30 N: 3.12
7 1.24	2940, 1680, 1485, 1255, 1230, 1005	C: 6.82.9 H: 7.28 N: 3.12	C: 6.64.0 H: 6.11 N: 3.03
8 -1.48	1690, 1630, 1495, 1300, 1220, 970	C ₁₄ H ₁₁ NO ₃ · C ₂ H ₅ O: CL	C: 6.62.1 H: 6.25 N: 2.92
9 1.03	2930, 1680, 1495, 1260, 1230, 985	C ₁₄ H ₁₁ NO ₃ · C ₂ H ₅ O: CL	C: 6.63.0 H: 5.79 N: 3.36
-1.05			C: 6.31.0 H: 5.88 N: 3.21
			C: 6.47.1 H: 6.33 N: 3.14
			C: 6.44.3 H: 6.28 N: 3.07

実験例 1.2 シロップ剤

方法により次の組成からなるシロップ剤を作成した。

2-ニチル-1,1-(N,N-ジメチルアミノニチル)オキシ-6,11-ジヒドロベンゾ[b,e]オキセビン・フマル酸塩(化合物番号4のフマル酸塩)
300g

精製日記
バラオキシ安息香酸メチル
バラオキシ安息香酸プロピル
ストロベリー・フレーバー
これに水を加えて全量100ccとする。

特許出願人(102)呂和興業工業株式会社
代理人 木下祝四



手 続 程 正 式

昭和58年 6月 24日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示 **58-103743**
昭和58年6月10日提出の特許願

2. 発明の名称

ジベンゾ[**b, e**]オキセビン誘導体および
それを含有してなる抗アレルギー剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

郵便番号 100

住所 東京都千代田区大手町一丁目6番1号

名称 (102) 協和製薬工業株式会社

(TEL: 03-201-7211 内線2751)

代表者 木下 祐郎

4. 補正の対象

明細書の特許請求の範囲および発明の詳細な
説明の欄

特許庁
58

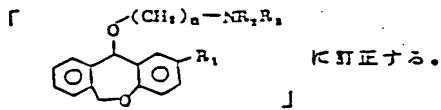
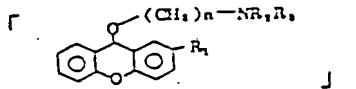
特許第53-227879(フ)

5. 補正の内容

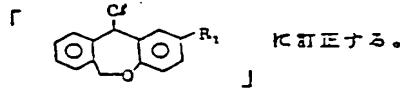
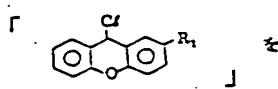
(1) 特許請求の範囲

「別紙の通り」

(2) 明細書第2頁中の一枚式(I)



(3) 同書第4頁化合物Ⅰの式



(4) 同書第3頁4行

「向神經性、向精神性」を

「向神經作用、向精神作用」に訂正する。

(5) 同書第3頁6行

「296677」を「296777」に訂正する。

(6) 同書第8頁1行「実験方法」の上に「抗ア
レルギー作用試験」を加入する。

(7) 同書第17頁および18頁 第4表の実施
例6および7の化合物Ⅰの名称

「2-クロロ-11-クロロ-」を
「2,11-ジクロロ-」に訂正する。

(8) 同書第19頁 第5表の実施例5のNMR
の欄

「as-L3 (5t, 9H)」を「as-L3
(5H, 9H)」に訂正する。

(9) 同書第20頁 第5表(块)

「実施後」を「実施例」に訂正する。

(10) 同書第20頁 第5表(块)

元素分析値の欄

「C₁₂H₁₇NO₂・C₆H₄O₄として」の上に
「フマル酸塩(1:1)」を加入する。

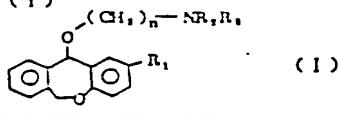
(11) 同書第20頁 第5表(块)

実施例5の融点の欄

「104-138」を「104-105」に
訂正する。

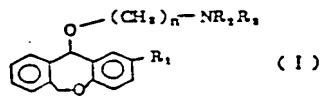
特許請求の範囲

(1) 一般式(I)



(式中 R₁ はアルキル基またはハロゲン原子を表わし、R₂ および R₃ は同一もしくは異なってよくアルキル基を表わし、n は 2 または 3 を表わす。) で表わされるジベンゾ[b, e]オキセビン誘導体またはその置換加塩。

(2) 一般式(I)



(式中 R₁ はアルキル基またはハロゲン原子を表わし、R₂ および R₃ は同一もしくは異なってよくアルキル基を表わし、n は 2 または 3 を表わす。) で表わされるジベンゾ[b, e]オキセビン誘導体またはその置換加塩を含有してなる抗アレルギー剤。